

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-045706

(43)Date of publication of application : 17.02.1998

(51)Int.Cl.

C07C323/22

C07C319/24

C07C323/62

C07D281/10

(21)Application number : 08-204406

(71)Applicant : SUMITOMO SEIKA CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 02.08.1996

(72)Inventor : KANO HITOSHI
KAJIWARA SAKAE
SAKAGAMI SHIGEKI
ITSUDA HIROSHI

(54) NEW DISULFIDE COMPOUND, PRODUCTION THEREOF AND PRODUCTION OF THIAZEPINE DERIVATIVE BY USING THE SAME COMPOUND

(57)Abstract:

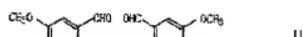
PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new diformyldiphenyldisulfide compound useful as a medicine, an agrochemical agent, a functional material and a synthetic intermediate of 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine useful as a medicine, an agrochemical agent and a function material.

SOLUTION: This new disulfide compound is a diformyldiphenyldisulfide compound of formula I (R1 is H, a halogen, a 1-4C linear or branched chain alkyl, a 1-4C alkoxy or cyano), e.g. 2,2'-diformyl-4,4'-

dimethoxydiphenyldisulfide of formula II. The compound of the formula II is obtained by chlorinating a 2-alkylthiobenzaldehyde of formula III and then hydrolyzing

the chlorinated compound by using a lower alcohol. A

2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine of formula IV is obtained industrially advantageously, in good efficiency and economically by reacting the diformyldiphenyldisulfide compound of the formula I with 2-chloroethylamine or a mineral acid salt thereof in the presence of a base, and then cyclizing the reaction product by using a reducing agent.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 12.06.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(51)Int.Cl. ⁴	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 323/22		7419-4H	C 07 C 323/22	
319/24		7419-4H	319/24	
323/62		7419-4H	323/62	
C 07 D 281/10			C 07 D 281/10	Z

審査請求 未請求 請求項の数15 O.L. (全 11 頁)

(21)出願番号	特願平8-204406	(71)出願人	000195661 住友精化株式会社 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1
(22)出願日	平成8年(1996)8月2日	(72)発明者	狩野 仁志 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住 友精化株式会社第1研究所内
		(72)発明者	梶原 栄 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住 友精化株式会社第1研究所内
		(72)発明者	坂上 茂樹 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住 友精化株式会社第1研究所内
		(74)代理人	弁理士 三枝 英二 (外6名)
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規ジスルフィド化合物、その製造方法および該化合物を用いるチアゼビン誘導体の製造方法

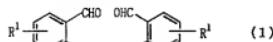
(57)【要約】

【課題】 医薬、農薬、機能性材料等の種々の用途に用いられ、また2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類の中間体として有用な新規ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した

後、水または低級アルコールを用いて加水分解することにより一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物を製造する。

【化1】

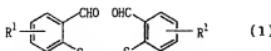


(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~4のア

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物。

【化1】

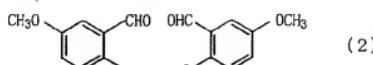


(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のア

ルコキシ基またはシアノ基を示す。)

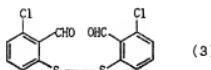
【請求項2】 ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物が式(2)で表される2, 2' -ジホルミル-4, 4' -ジメトキシジフェニルジスルフィドである請求項1に記載の化合物。

【化2】



【請求項3】 ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物が式(3)で表される5, 5' -ジクロロ-6, 6' -ジホルミルジフェニルジスルフィドである請求項1に記載の化合物。

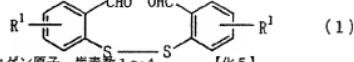
【化3】



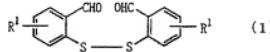
(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のア
ルコキシ基またはシアノ基を示し、R²は炭素数1～4
の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を示す。)

【請求項4】 一般式(4)で表される2-アルキルチ
オベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した
後、水または低級アルコールを用いて加水分解すること
を特徴とする一般式(1)で表されるジホルミルジフェ
ニルジスルフィド化合物の製造方法。

【化4】



【化5】



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4
の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数1～4のア
ルコキシ基またはシアノ基を示す。)

【請求項5】 2-アルキルチオベンズアルデヒド類が
2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒドである
請求項4に記載の方法。

【請求項6】 2-アルキルチオベンズアルデヒド類が
2-クロロ-6-メチルチオベンズアルデヒドである
請求項4に記載の方法。

【請求項7】 塩素化剤が塩素である請求項4～6のい
ずれか1項に記載の方法。

【請求項8】 塩素化剤が塩化スルフリルである請求項

4～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】 低級アルコールがメタノールである請求
項4～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】 一般式(1)で表されるジホルミルジ
フェニルジスルフィド化合物と、2-クロロエチルアミ
ンまたはその鉱酸塩とを塩基の存在下で反応させた後、
還元剤を用いて還元させることを特徴とする一般式
(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類の製造方法。

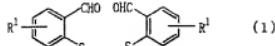
【請求項11】 2-クロロエチルアミンの鉱酸塩が2
-クロロエチルアミン塩酸塩である請求項10に記載の
方法。

【請求項12】 還元剤が水素化ホウ素ナトリウムであ
る請求項10または11に記載の方法。

【請求項13】 一般式(4)で表される2-アルキル
チオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した
後、水または低級アルコールを用いて加水分解し、一般
式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド
化合物となし、引き続き、塩基の存在下で2-クロロエ
チルアミンまたはその鉱酸塩と反応させた後、還元剤を
用いて還元させることを特徴とする一般式(5)で表さ

れる 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類の製造方法。

【化 6】



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1~4 の直鎖もしくは分歧鎖のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基またはシアノ基を示し、R²は炭素数 1~4 の直鎖もしくは分歧鎖のアルキル基を示す。)

【請求項 1 4】 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類が 7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビンである請求項 1 0~1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類が 6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビンである請求項 1 0~1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なジスルフィド化合物、その製造方法および該化合物を用いるチアゼビン誘導体の製造方法に関する。さらに詳しくは、新規なジホルミルジフェニルジスルフィド化合物、その製造方法および該化合物を中間体として用いる 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類の新規な製造方法に関する。

【0 0 0 2】 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類は、医薬、農薬、機能性材料等の種々の用途に用いられる有用な化合物であり、ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物自身も医薬、農薬、機能性材料等の種々の用途に用いられる有用な化合物である。

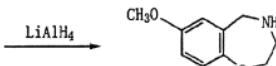
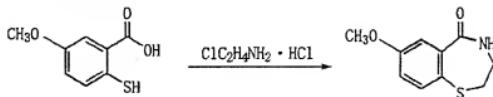
【0 0 0 3】

【從来の技術】從来、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類を製造する方法としては、いくつか知られているが、これらの製造方法は、下記のように分類される。

【0 0 0 4】 (1) チオサリチル酸を原料とするもの
特開平 4-230681 号

【0 0 0 5】

【化 7】



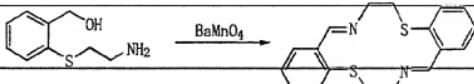
【0 0 0 6】 (2) 2-[(2-アミノエチル) チオ] -ベンゼンメタノールを原料とするもの

Inorg. Chem. Acta., 99(1), L5, 1985; Inorg. Chem., 26(1)

8, 2963, 1987

【0 0 0 7】

【化 8】

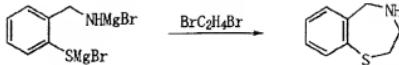


【0 0 0 8】 (3) グリニャール試薬を原料とするもの

C. R. Hebd. Séances Acad. Sc. i., Ser. C, 284 (4), 249, 1976.

【0 0 0 9】

【化 9】



【0010】

【発明が解決しようとする課題】これら公知の方法は、いずれの場合も高価な原料を使用しており、かつ原料の入手も容易ではない。また、収率も低いため、経済性が見合わず、工業的に実施するには、有利な方法とは言い難い。このように、従来、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類を工業的に有利に製造することは困難であった。

【0011】本発明の課題は、医薬、農薬、機能性材料等の種々の用途に用いられ、また2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類の中間体として有用な新規ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物およびその製造方法を提供することにある。

【0012】本発明の他の課題は、該ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物を用いて、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類を工業的に有利に、かつ効率よく、経済的に製造する方法を提供することにある。

【0013】

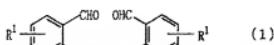
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の状況に鑑み、工業的に有利に、しかも高価な原料を使用することなく、容易かつ経済的に2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類を製造する方法を提供すべく鋭意検討した。その結果、本発明者らは、下記の一般式(1)で表される新規なジホルミルジフェニルジスルフィド化合物が2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類の製造の重要な中間体になりうることを見出した。

【0014】すなわち、該ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物を、塩基の存在下で2-クロロエチルアミンまたはその鉄酸塩と反応させた後、還元剤を用いて環化させることにより、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類が容易に得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0015】本発明の新規なジホルミルジフェニルジスルフィド化合物は、下記一般式(1)で表される。

【0016】

【化10】



【0017】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基またはシアノ基を示す。)

一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物の製造方法は、一般式(4)で表される2-

アルキルチオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した後、水または低級アルコールを用いて加水分解することを特徴とする。

【0018】すなわち、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類は塩素化剤により塩素化され、アルキルチオ基のアルキル部分が塩素原子によって置換された化合物やアルキルチオ基の水素原子の一部または全部が塩素原子で置換された化合物等が生成する。これらの塩素化反応生成物の混合物は、引き続き加水分解することによりジスルフィド化し、一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物が生成する。

【0019】

【化11】



【0020】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基またはシアノ基を示し、R²は炭素数1～4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を示す。)

一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物と、2-クロロエチルアミンまたはその鉄酸塩と塩基の存在下で反応させた後、還元剤を用いて環化させることにより、一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類を製造できる。

【0021】

【化12】



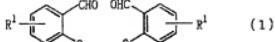
【0022】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基またはシアノ基を示す。)

また、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した後、水または低級アルコールを用いて加水分解し、一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物とな

し、引き続き、塩基の存在下で2-クロロエチルアミンまたはその鉱酸塩と反応させた後、還元剤を用いて環化させることにより、一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類を製造できる。

【0023】

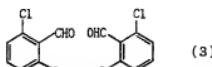
【化13】



【0024】(式中、R¹は水素原子、ハログン原子、炭素数1~4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基またはシアノ基を示し、R²は

【0030】

【化15】



【0031】本発明の新規なジスルフィド化合物は、以下に述べる本発明の製造方法により好適に製造することができるが、これらの製造方法により得られるものに限定されるものではない。

【0032】一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物は、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した後に、水または低級アルコールを用いて加水分解することにより製造することができる。

【0033】ここで、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類は、例えば、本発明者らによる特開平6-56760号に記載の方法に従って容易に得ることができる。すなわち、相間移動触媒の存在下、2-ハロベンズアルデヒド類とアルキルメルカプチドアルカリ金属塩とを反応させることにより、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類が公知の原料から容易に製造できる。

【0034】一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類において、R¹は、水素原子、フッ素、塩素、癸素、よう素等のハログン原子、メチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、t-ブチル等の炭素数1~4の直鎖または分岐鎖のアルキル基を示す。R²は、メチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、t-ブチル等の炭素数1~4の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、またはシアノ基を示す。

炭素数1~4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を示す。)

【0025】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。

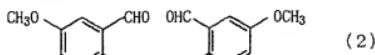
【0026】本発明の新規なジスルフィド化合物は、上記の一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物である。

【0027】上記一般式(1)のR¹としては、水素原子、ハログン原子、炭素数1~4の直鎖または分岐鎖のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、シアノ基が好ましい。

【0028】上記一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物のなかでも、式(2)で表される2, 2'-ジホルミル-4, 4'-ジメトキシジフェニルジスルフィド、式(3)で表される5, 5'-ジクロロ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィドが好ましい。

【0029】

【化14】



ブチル等の炭素数1~4の直鎖または分岐鎖のアルキル基、メトキシ、エトキシ、n-ブロビキシ、n-ブチキシ、t-ブチキシなどの炭素数1~4の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、またはシアノ基を示し、R²は、メチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、t-ブチル等の炭素数1~4の直鎖または分岐鎖のアルキル基を示す。一般式(4)で表される化合物の具体例としては、2-メチルチオベンズアルデヒド、2-イソブロビルチオベンズアルデヒド、2-(n-ブチル)チオベンズアルデヒド、2-クロロ-6-メチルチオベンズアルデヒド、4-クロロ-6-メチルチオベンズアルデヒド、4-ブロモ-6-(n-ブロビル)チオベンズアルデヒド、2-メチルチオ-4-メトキシベンズアルデヒド、2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒド、2-(t-ブチル)チオ-4-メトキシベンズアルデヒド、5-シアノ-2-メチルチオベンズアルデヒド、2-(t-ブチル)チオ-3-シアノベンズアルデヒド等が挙げられる。好ましくは、2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒド、2-クロロ-6-メチルチオベンズアルデヒド、2-メチルチオベンズアルデヒド、4-ブロモ-6-(n-ブロビル)チオベンズアルデヒド、2-(t-ブチル)チオ-3-シアノベンズアルデヒドを挙げることができる。

【0035】反応に用いる塩素化剤としては、塩素、塩化スルフィル、塩化チオニル、N-クロロスルシニミド等が挙げられるが、経済的見地から塩素、塩化スルフィルが好ましい。塩素化剤の使用量は、一般式(4)で

表される化合物の種類により異なるが、一般式(4)で表される化合物に対して、通常0.5~7倍モルの範囲、好ましくは0.8~3倍モルの範囲である。

【0036】塩素化の反応温度は、一般式(4)で表される化合物や用いる塩素化剤により異なるが、通常、約-10~160°C、好ましくは約-5~100°Cの範囲である。反応温度が低すぎると反応速度が遅く、逆に高すぎると副反応が起こり、収率低下の原因となる。

【0037】反応時間は、一般式(4)で表される化合物や塩素化剤により異なり、一概には言えないが、通常1~24時間、好ましくは3~10時間の範囲である。

【0038】塩素化に用いる溶媒については、一般式(4)で表される化合物によっては無溶媒中でも塩素化を行うことができ、塩素化剤と反応しない溶媒ならば、特に限定されるものでなく、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム等のハログン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、ペンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、等を挙げることができる。好ましくはクロロベンゼン、ジクロロエタンが挙げられる。溶媒を用いる場合、その使用量は、特に限定されるものではないが、通常、一般式(4)で表される化合物に対して、0.1~1.0倍重量である。

【0039】本塩素化反応により前述の種々の塩素化反応生成物が得られる。

【0040】加水分解には水または低級アルコールを用いるが、低級アルコールとしては炭素数1~6のものが用いられ、例えばメタノール、エタノール、イソブロブノール等が挙げられる。経済的見地からは水またはメタノールが好ましい。加水分解に用いる水または低級アルコールの量は、一般式(4)で表される化合物により異なり、一概には言えないが、一般式(4)で表される化合物に対して、通常0.5~2.0倍重量、好ましくは1~1.0倍重量の範囲である。

【0041】加水分解の反応温度は、一般式(4)で表される化合物および加水分解に使用する水もしくは低級アルコールにより異なり、一概には言えないが、通常、約-10~200°C、好ましくは約20~120°Cの範囲である。反応温度が低すぎると反応速度が遅く、逆に

高すぎると副反応が起こり、収率低下の原因となる。

【0042】加水分解の反応時間は、一般式(4)で表される化合物および加水分解に使用する水もしくは低級アルコールにより異なり、一概には言えないが、通常、約0.5~2.0時間、好ましくは約1~10時間の範囲である。

【0043】該加水分解は、一般式(4)で表される化合物の種々の塩素化反応生成物を水または低級アルコールにより行うものであり、溶媒としては特に限定されるものではなく、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム等のハログン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、等を挙げることができる。溶媒を用いる場合、その使用量は、特に限定されるものではないが、通常、一般式(4)で表される化合物に対して、0.1~1.0倍重量である。

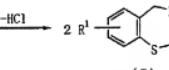
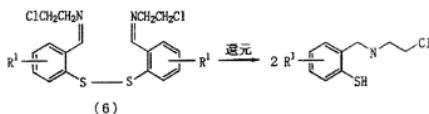
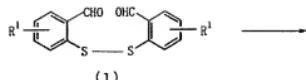
【0044】このようにして得られた一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物を、蒸留、晶析等の常法により単離することができる。また単離することなく、この反応液を次の工程に用いることも可能である。

【0045】このようにして得られた一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物を、塩基の存在下で2-クロロエチルアミンまたはその鉱酸塩と反応させた後、還元剤を用いて還元化されることにより、一般式(5)で表される2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン類が製造できる。

【0046】この反応機構は詳らかではないが、下記反応式で示すように、一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物が2-クロロエチルアミンと反応して一般式(6)で表されるイミンとなり、還元剤によりジスルフィド結合とイミン結合が還元され、塩酸が脱離することにより、2倍モルの一般式(5)で表される2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン類が生成するものと考えられる。

【0047】

【化16】



(5)

【0048】反応に用いる2-クロロエチルアミンまたはその鉱酸塩の使用量は、一般式(1)で表される化合物により異なり、一概には言えないが、一般式(1)で表される化合物に対して、通常0.1~10倍モル量、好ましくは1~5倍モル量の範囲である。鉱酸塩としては、特に限定されるものではなく、塩酸塩、硫酸塩等が挙げられる。好ましい鉱酸塩は塩酸塩である。

【0049】反応系中をアルカリ性にするために塩基を添加するが、添加する塩基としては、特に限定されるものでなく、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物、トリエチルアミン、トリプチルアミン等の3級アミン、ピリジン、ピラジン等の芳香族複素環化合物等、およびこれらの水溶液、アルコール溶液等が挙げられる。経済的見地からは水酸化ナトリウムが好ましい。塩基の使用量は、特に限定されるものではないが、2-クロロエチルアミンまたはその鉱酸塩に対し、通常0.1~10倍モル量、好ましくは1~5倍モル量の範囲である。反応系中の好ましいpHは8.0~11.0である。

【0050】一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物と、2-クロロエチルアミンまたはその鉱酸塩との塩基の存在下での反応の反応温度は、一般式(1)で表される化合物により異なり、一概には言えないが、通常、約1~200°C、好ましくは約0~100°Cの範囲である。反応温度が低すぎると反応速度が遅く、逆に高すぎると副反応が起こり、收率低下の原因となる。

【0051】反応時間は、特に限定されるものではないが、通常、約0.5~24時間、好ましくは約1~10時間の範囲である。

【0052】該反応は無溶媒でも溶媒中でも行うことができ、溶媒としては、特に限定されるものではなく、例えば、メタノール、エタノール、イソブロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘブタン等の炭化水素類、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロ

ロホルム等のハログン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、およびこれらの水溶液等を挙げることができる。溶媒を用いる場合、その使用量は特に限定されるものではないが、通常、一般式(1)で表される化合物に対して、0.1~10倍モル量である。

【0053】環化反応に用いられる還元剤は、特に限定されるものでないが、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属水素錯合化合物、水素化インチルアルミニウム、水素化トリチルズ等の金属水素化合物等が挙げられる。好ましい還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムである。またこれ以外に、ラネーニッケル、パラジウムカーボン等の触媒と水素の組合せ(接触水素添加)も環化反応に好ましく用いられる。還元剤の使用量は、一般式(1)で表される化合物または使用する還元剤によって異なり、一概には言えないが、一般式(1)で表される化合物に対し、通常0.5~10倍モル量、好ましくは1~6倍モル量の範囲である。

【0054】該反応の反応温度は、一般式(1)で表される化合物および使用する還元剤によって異なり、一概には言えないが、通常、約-1~200°C、好ましくは約0~100°Cの範囲である。反応温度が低すぎると反応速度が遅くなり、逆に高すぎると副反応が起こり、收率低下の原因となる。

【0055】反応時間は、一般式(1)で表される化合物および使用する還元剤によって異なり、一概には言えないが、通常、約0.5~20時間、好ましくは約1~

10時間の範囲である。

【0056】溶媒は特に限定されるものでなく、例えば、メタノール、エタノール、イソブロパノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘブタ

ン等の炭化水素類、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム等のハログン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシリソ、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、およびこれらの水溶液等を挙げることができる。溶媒を用いる場合、その使用量は特に限定されるものではないが、通常、一般式(1)で表される化合物に対して、0.1~10倍重量である。

【0057】このようにして得られる一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類を、反応混合物から蒸留、晶析等の常法により、半離精製することができる。

【0058】また、一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類は、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類から一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジルフィド化合物を得る反応と、この一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物から一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類を得る反応とを連続して行う方法によっても製造できる。すなわち、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した後、水または低級アルコールを用いて加水分解し、一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物となし、引き続き、塩基の存在下で2-クロロエロアルミニアミンまたはその鉱酸塩と反応させた後、還元剤を用いて還元させることにより製造できる。本方法を行なう場合は、各反応について上記したと同様に行なうことができる。

【0059】得られる一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類の具体例としては、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン、7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン、6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン、9-シアノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン等を挙げることができる。

【0060】なお、本発明で得られる一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類は、上記の例に何等限定されるものではない。

【0061】

元素分析：計算値 C: 57. 47; H: 4. 22; O: 19. 13;

S: 19. 18

実測値 C: 57. 41; H: 4. 24; O: 19. 07;

S: 19. 21。

【0065】実施例2

攪拌機、温度計、冷却管およびガス導入管を備えた1リットル4つロフラスコに、2-クロロ-6-メチルチオ

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明は、これら実施例に何等限定されるものではない。

【0062】実施例1

原料として用いる2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒドは、特開平6-56760号に記載の方法に準拠して製造した。すなわち、攪拌機、温度計、冷却器、滴下ロートを備えた2リットル4つロフラスコに、2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド30. 0 g (1. 32モル)、クロロベンゼン500gおよび相間移動触媒としてテトラ-n-ブチルアンモニウムプロミド17. 8 g (0. 055モル)を入れ、30重量%濃度に調整したメチルチオールのナトリウム水溶液33. 8 g (1. 45モル)を90°Cで3時間かけて滴下し、さらに3時間攪拌した。反応終了後、分液により水層を除去し、クロロベンゼンを留去した後、減圧蒸留により、2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒド19.2. 2 gを得た。

【0063】実施例1

製造例1で得られた2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒド18.2. 0 g (1. 00モル)を、攪拌機、温度計、冷却管およびガス導入管を備えた1リットル4つロフラスコに仕込み、クロロベンゼン500gを加え、50°Cで約4時間かけて塩素1.42 g (2. 00モル)を吹き込んで塩素化反応を行なった。引き続き、水3000gを加え、100°Cで4時間攪拌して加水分解反応を行なった。分液により水層を除去し、シクロヘキサンを加えて再結晶を行うことにより、黄色の結晶1.42. 6 gを得た。このものは、下記のデータにより、2, 2'-ジホルミル-4, 4'-ジメトキシジフェニルジスルフィドと同定した。2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒドに対する収率は、85. 4%であった。

【0064】物性値

2, 2'-ジホルミル-4, 4'-ジメトキシジフェニルジスルフィド

性状：黄色結晶

融点：8.7~8.9°C

¹H-NMR: δ (ppm) 3. 85 (s), 6. 96~7. 60 (m), 10. 16 (s)

IR: (CCl₄, cm⁻¹) 3068, 2729, 1655, 1352, 1130, 918

ベンズアルデヒド186. 5 g (1. 00モル)を仕込み、クロロベンゼン500gを加え、60°Cで約4時間

かけて塩素106. 5 g (1. 50モル)を吹き込んで

塩素化反応を行った。引き続き、水 300 g を加え、100°C で 4 時間攪拌して加水分解反応を行った。分液により水層を除去し、溶液を留去して粗結晶を得た。これをクロベンゼンに溶解し、シクロヘキサンを加えて、再結晶を行うと黄色の結晶 139.3 g を得た。このものは、下記のデータにより、5, 5'-ジクロロ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィドと同定した。

2-クロロ-6-メチルチオベンズアルデヒドに対する収率は、81.2% であった。

元素分析：計算値 C: 48.99; H: 2.35; O: 9.32;

S: 18.68

実測値 C: 49.01; H: 2.38; O: 9.32;

S: 18.71。

【0066】実施例 3～6

出発原料として用いる 2-アルキルチオベンズアルデヒド類を表 1 に示す化合物に変更する以外は、実施例 2 と同様な操作を行い、対応するジホルミルジフェニルジス

【0066】物性値

5, 5'-ジクロロ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド

性状：黄色結晶

融点：232～233°C

¹H-NMR: δ (ppm) 7.25～7.62 (m), 1.0.

6.8 (s)

IR: (KBr, cm⁻¹) 1680, 1662, 143

3, 1413, 1281, 1080, 706

ルフィド化合物を得た。

【0068】

【表1】

実施例	2-アルキルチオベンズアルデヒド類	ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物	収率 (%)
3	2-メチルチオベンズアルデヒド	2, 2'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	86.3
4	2-(t-ブチル)チオ-3-シアノベンズアルデヒド	2, 2'-ジシアノ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	79.4
5	4-ブロモ-6-(n-プロピル)チオベンズアルデヒド	3, 3'-ジブロモ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	84.9
6	2-メチルチオ-4-メトキベンズアルデヒド	2, 2'-ジホルミル-5, 5'-ジメトキシジフェニルジスルフィド	83.1

【0069】実施例 7

攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた 1 リットル 4 口フ拉斯コに、2-メチルチオベンズアルデヒド 152.0 g (1.00 モル) を仕込み、クロベンゼン 500 g を加え、40°C で約 4 時間かけて塩素化スルフィル 202.5 g (1.50 モル) を滴下して塩素化反応を行った。引き続き、メタノール 250 g を加え、80°C で 4 時間攪拌して加水分解反応を行った。反応終了後、水を添加し、冷却して晶析してきた結晶を濾取することにより、2, 2'-ジホルミルジフェニルジスルフィド 116.5 g を得た。2-メチルチオベンズアルデヒドに対する収率は、85.0% であった。

【0070】実施例 8

攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた 1 リットル 4 口フ拉斯コに、2, 2'-ジホルミルジフェニルジスルフィド 109.6 g (0.40 モル) やび 2-クロロエチルアミン塩酸塩 92.8 g (0.80 モル) を仕込み、クロベンゼン 400 g やび水 100 g を加え、30°C で 2 時間かけて 30% 水酸化ナトリウム水溶液 117.3 g (0.8 モル) を滴下し、30°C で 3 時間攪拌した後、分液により水層を除去して有機層を得た。次いで、攪拌機、温度計、冷却管および滴下

ロートを備えた 2 リットル 4 口フ拉斯コに、水素化ホウ素ナトリウム 33.4 g (0.88 モル) やびイソプロパノール 200 g を仕込み、得られた有機層を 50°C で 3 時間かけて滴下し、さらに 50°C で 1 時間攪拌して水層を除去した。得られた有機層の溶液を留去した後、減圧蒸留により 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ペニソチアゼビン 85.8 g を得た。2, 2'-ジホルミルジフェニルジスルフィドに対する収率は、65.0% であった。

【0071】実施例 9

攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた 1 リットル 4 口フ拉斯コに、2, 2'-ジホルミル-4'-メトキシジフェニルジスルフィド 133.6 g (0.40 モル) やび 2-クロロエチルアミン塩酸塩 92.8 g (0.80 モル) を仕込み、クロベンゼン 400 g やび水 100 g を加え、30°C で 2 時間かけて 30% 水酸化ナトリウム水溶液 117.3 g (0.8 モル) を滴下し、30°C で 3 時間攪拌した後、分液により水層を除去して有機層を得た。攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた 2 リットル 4 口フ拉斯コに、水素化ホウ素ナトリウム 33.4 g (0.88 モル)

ル) およびイソブロパノール 200 g を仕込み、得られた有機層を 50 °C で 3 時間かけて滴下し、さらに 50 °C で 1 時間攪拌した。これを室温まで冷却し、水 500 g を加え、分液して水層を除去した。得られた有機層にシクロヘキサンを加え、再結晶を行い、7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン-10-4. 8 g を得た。2, 2'-ジホルミル-4, 4'-ジメトキシジフェニルジスルフィドに対する収率は、6.7. 2% であった。

【0072】実施例 10～14

実施例	ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物	還元剤	2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類	収率 (%)
10	5, 5'-ジクロロ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	NaBH ₄	6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン	67.8
11	2, 2'-ジシアノ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	NaBH ₄	9-シアノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン	63.6
12	3, 3'-ジブロモ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	H ₂ /Pd-C	8-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン	61.9
13	5, 5'-ジクロロ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	H ₂ /R-Ni	6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン	65.8
14	2, 2'-ジホルミル-5, 5'-ジメトキシジフェニルジスルフィド	H ₂ /Pd-C	8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン	64.7

【0074】実施例 15

攪拌機、温度計、冷却管およびガス導入管を備えた 1 リットル 4 つロフラスコに、2-メチルオキソ-5-メトキシベンズアルデヒド 18.2 g (1.00 モル) を仕込み、クロロベンゼン 500 g を加え、50 °C で約 4 時間かけて塩化 14.2 g (2.00 モル) を吹き込み、次に、水 300 g を加え、100 °C で 4 時間攪拌した。分液により水層を除去し、引き続き、2-クロロエチルアミン塩酸塩 11.6 g (1.00 モル) および水 100.0 g を加え、30 °C で 2 時間かけて 30% 水酸化ナトリウム水溶液 146.7 g (1.00 モル) を滴下し、30 °C で 3 時間攪拌した後、分液により水層を除去して有機層を得た。次いで、攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた 2 リットル 4 つロフラスコに、水素化ホウ素ナトリウム 41.8 g (1.00 モル) およびイソブロパノール 200 g を仕込み、得られた有機層を 50 °C で 3 時間かけて滴下し、さらに 50 °C で 1 時間攪拌した。これを室温まで冷却し、水 500 g を加え、分液して水層を除去した。得られた有機層にシクロヘキサンを加え、再結晶を行い、7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン-11.3. 1 g を得た。2-メチルオキソ-5-メトキシペ

出発原料として用いるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物および還元剤を表 2 に示すものに変更する以外は、実施例 9 と同様な操作を行い、対応する 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類を得た。なお、表中の還元剤において、NaBH₄ は水素化ホウ素ナトリウムを、H₂/Pd-C は水素とパラジウムカーボンの組合せを、H₂/R-Ni は水素とラネニッケルの組合せを示す。

【0073】

【表 2】

シアルアルデヒドに対する収率は、58.0% であった。

【0075】実施例 16

攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた 1 リットル 4 つロフラスコに、2-クロロ-6-メチルオキソベンズアルデヒド 18.6. 5 g (1.00 モル) を仕込み、クロロベンゼン 500 g を加え、50 °C で約 4 時間かけて塩化スルフルル 270.0 g (2.00 モル) を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。次に、水 300 g を加え、100 °C で 4 時間攪拌した。分液により水層を除去し、引き続き、2-クロロエチルアミン塩酸塩 11.6 g (1.00 モル) および水 100.0 g を加え、30 °C で 2 時間かけて 30% 水酸化ナトリウム水溶液 146.7 g (1.00 モル) を滴下し、30 °C で 3 時間攪拌した後、分液により水層を除去して有機層を得た。次いで、攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた 2 リットル 4 つロフラスコに、水素化アルミニウムリチウム 41.8 g (1.00 モル) およびジオキサン 200 g を仕込み、得られた有機層を 50 °C で 3 時間かけて滴下し、さらに 50 °C で 1 時間攪拌した。これを室温まで冷却し、水 500 g を加え、分液して水層を除去した。得られた有機層にシクロヘキサンを加え、再結晶を行い、6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-

1, 4-ベンゾチアゼビン 109. 3 g を得た。2-クロロ-6-アミルチオベンズアルdehyドに対する収率は、54. 8 % であった。

【0076】

【発明の効果】 以上記載したごとく、本発明は、新規なジホルミルジフェニルジスルフィド化合物およびその製造方法を提供し、また該化合物を用いることにより医

薬、農薬、機能性材料等の種々の用途に用いられる 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類の製造方法を提供するものである。本発明により、ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物および 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼビン類が工業的に有利に、かつ効率よく、経済的に製造できる。

フロントページの続き

(72)発明者 五田 博

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住

友精化株式会社第1研究所内